

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Refocil

4 g/0,5 g prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 g piperacilínu (ako sodná soľ) a 0,5 g tazobaktámu (ako sodná soľ).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka Refocilu 4 g/0,5 g obsahuje 9,39 mmol (216 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až sivobiely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Refocil je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí starších ako 2 roky (pozri časti 4.2 a 5.1):

Dospelí a dospievajúci

- Ťažká pneumónia vrátane pneumónie získanej v nemocnici a pľúc spojených s ventilátorom;
- Komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy);
- Komplikované intraabdominálne infekcie;
- Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane infekcií diabetickej nohy).

Liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií alebo existuje podozrenie, že je s ňou spojená.

Refocil sa môže použiť pri liečbe pacientov s neutropéniou s horúčkou podozrivou z bakteriálnej infekcie.

Poznámka: Použitie na bakteriémiu spôsobenú rozšírenou beta laktamázou (ESBL) produkujúcou *E. coli* a *K. pneumoniae* (ceftriaxón bez citlivosti) sa u dospelých pacientov neodporúča, pozri časť 5.1.

Deti od 2 do 12 rokov

- Komplikované intraabdominálne infekcie

Refocil sa môže použiť pri liečbe detí s neutropéniou s horúčkou, u ktorej existuje podozrenie, že je spôsobená bakteriálnou infekciou.

Pozornosť sa má venovať oficiálnym usmerneniam o správnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka a frekvencia Refocilu závisí od závažnosti a lokalizácie infekcie a očakávaných patogénov.

Dospelí a dospievajúci pacienti

Infekcie

Zvyčajná dávka je 4 g piperacilínu/0,5 g tazobaktámu, ktorá sa podáva každých 8 hodín.

Pri nozokomiálnej pneumónii a bakteriálnych infekciách u pacientov s neutropéniou je odporúčaná dávka 4 g piperacilínu/0,5 g tazobaktámu podávaného každých 6 hodín. Tento režim môže byť použiteľný aj na liečbu pacientov s inými indikovanými infekciami, ak sú obzvlášť závažné.

Nasledujúca tabuľka zahŕňa frekvenciu liečby a odporúčanú dávku pre dospelých a dospievajúcich pacientov podľa indikácie alebo stavu:

Frekvencia liečby	Refocil 4 g/0,5 g
Každých 6 hodín	Ťažká pneumónia
	Dospelí pacienti s neutropéniou s horúčkou s podozrením na bakteriálnu infekciu
Každých 8 hodín	Komplikované infekcie močového traktu (vrátane pyelonefritídy)
	Komplikované intraabdominálne infekcie
	Infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane infekcií diabetickej nohy)

Porucha funkcie obličiek

Intravenózna dávka sa má upraviť podľa stupňa aktuálnej renálnej poruchy nasledovne (každý pacient sa musí dôkladne monitorovať na prejavy toxicity liečiva; dávka lieku a interval sa majú podľa toho upraviť):

Klírens kreatinínu (ml/min)	Refocil (odporúčaná dávka)
> 40	Nie je nutná úprava dávky
20 – 40	Maximálna odporúčaná dávka: 4 g/0,5 g každých 8 hodín
< 20	Maximálna odporúčaná dávka: 4 g/0,5 g každých 12 hodín

Hemodialyzovaným pacientom sa má pridať navyše jedna dávka 2 g piperacilínu/0,25 g tazobaktámu, ktorá má nasledovať po každom dialyzačnom intervale, pretože hemodialýzou sa odstráni 30 – 50 % piperacilínu počas 4 hodín.

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Dávky u starších pacientov

Neodporúča sa úprava dávky u starších pacientov s normálnou renálnou funkciou alebo hladinami klírensu kreatinínu nad 40 ml/min.

Pediatrickí pacienti (vo veku 2 – 12 rokov)

Infekcie

Nasledujúca tabuľka zahŕňa frekvenciu liečby a dávku na základe telesnej hmotnosti pre pediatrických pacientov vo veku 2 – 12 rokov podľa indikácie a stavu:

Dávka na telesnú hmotnosť a frekvencia liečby	Indikácia/stav
80 mg piperacilínu/10 mg tazobaktámu na kg telesnej hmotnosti/každých 6 hodín	Deti s neutropéniou s horúčkou spôsobenou predpokladanou bakteriálnou infekciou*
100 mg piperacilínu/12,5 mg tazobaktámu na kg telesnej hmotnosti/každých 8 hodín	Komplikované intraabdominálne infekcie*

* Nesmie presiahnuť maximum 4 g/0,5 g v 1 dávke v priebehu 30 minút

Porucha funkcie obličiek

Intravenózna dávka sa má upraviť podľa stupňa aktuálnej renálnej poruchy nasledovne (každý pacient sa musí dôkladne monitorovať na prejavy látkovej toxicity; dávka lieku a interval sa majú podľa toho upraviť):

Klírens kreatinínu(ml/min)	Refocil 4 g/0,5 g (odporúčaná dávka)
> 50	Nie je nutná úprava dávky
≤ 50	70 mg piperacilínu/8,75 mg tazobaktámu/kg každých 8 hodín.

Hemodialyzovaným deťom sa má pridať navyše jedna dávka 40 mg piperacilínu/5 mg tazobaktámu/kg, ktorá má nasledovať po každom dialyzačnom intervale.

Použitie u detí mladších ako 2 roky

Bezpečnosť a účinnosť Refocilu u detí vo veku 0 – 2 roky sa nestanovila. Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií.

Dĺžka liečby

Zvyčajná dĺžka liečby pre väčšinu indikácií je v rozmedzí 5 – 14 dní. Avšak trvanie liečby má závisieť od závažnosti infekcie, patogénu (patogénov) a klinického a bakteriologického napredovania pacienta.

Spôsob podávania

Refocil 4 g/0,5 g sa podáva intravenóznou infúziou (viac ako 30 minút).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá, iné penicilínové antibiotiká alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Anamnéza akútnej závažnej alergickej reakcie na akékoľvek iné betalaktámové liečivá (napr. cefalosporíny, monobaktám, karbapeném).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri výbere piperacilínu/tazobaktámu na liečbu jednotlivých pacientov sa má vziať do úvahy vhodnosť použitia širokospektrálneho semisyntetického penicilínu založeného na faktoroch ako sú závažnosť infekcie a prevalencia rezistencie na iné vhodné antibakteriálne lieky.

Pred začatím liečby Refocilom je potrebné starostlivo zistiť predchádzajúce hypersenzitívne reakcie na penicilíny, iné betalaktámové lieky (napr. cefalosporíny, monobaktámy alebo karbapenémy) alebo iné alergény. U pacientov liečených penicilínmi vrátane piperacilínu/tazobaktámu sa pozorovali vážne a ojedinele fatálne hypersenzitívne anafylaktické/anafylaktoidné reakcie (vrátane šoku). Tieto reakcie sa

s väčšou pravdepodobnosťou vyskytnú u osôb s predchádzajúcou vnímavosťou na viaceré alergény. Závažné hypersenzitívne reakcie si vyžadujú vysadenie antibiotika a môže byť potrebné podanie adrenalínu a iných urgentných opatrení.

U pacientov liečených piperacilínom/tazobaktámom boli hlásené závažné kožné reakcie, napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm (toxická epidermálna nekrolýza), lieková reakcia s eozinofiiliou a systémovými symptómami (DRESS) a akútna generalizovaná exanthematózna pustulóza (AGEP) (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne kožná vyrážka, pacienti majú byť starostlivo sledovaní a ak lézie postupujú, liečba Refocilom sa má ukončiť.

Pseudomembranózna kolitída

Pseudomembranózna kolitída indukovaná antibiotikami sa môže manifestovať závažnou pretrvávajúcou hnačkou, ktorá môže byť život ohrozujúca. Symptómy pseudomembranózneho kolitídy sa môžu vyskytnúť počas antibiotickej liečby alebo po nej. V týchto prípadoch je nevyhnutné ukončiť podávanie Refocilu.

Superinfekcie

Liečba Refocilom môže spôsobiť nárast rezistentných organizmov, ktoré môžu spôsobiť superinfekciu.

Prejavy krvácania

U niektorých pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami sa môže manifestovať krvácanie. Tieto reakcie niekedy môžu súvisieť s abnormalitami koagulačných parametrov ako sú čas zrážania, agregácia trombocytov a protrombínový čas a sú častejšie prítomné u pacientov so zlyhávaním obličiek. Ak sa objaví krvácanie, terapia antibiotikom sa má prerušiť a má sa začať vhodná liečba.

Leukopénia a neutropénia

Môže sa vyskytnúť leukopénia a neutropénia, hlavne počas dlhodobej liečby. Preto sa majú pravidelne sledovať hodnoty hematopoetických funkcií.

Neurologické komplikácie

Podobne ako pri liečbe inými penicilínmi sa môžu pri podaní vysokých dávok vyskytnúť neurologické komplikácie vo forme kŕčov, predovšetkým u pacientov s poruchou funkciou obličiek.

Hypokaliémia

Hypokaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s nízkou hladinou draslíka alebo u tých, ktorí užívajú lieky, ktoré spôsobujú zníženie hladiny draslíka; u týchto pacientov sa odporúča pravidelné sledovanie hladín elektrolytov.

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na potenciálnu nefrotoxickosť (pozri časť 4.8), má byť piperacilín/tazobaktám používaný s opatrnosťou, u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov na hemodialýze. Intravenózne dávky a intervaly podávania majú byť upravené podľa stupňa poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

V sekundárnej analýze s použitím dát z veľkej multicentrickej, randomizovanej kontrolovanej štúdie keď sa hodnota glomerulárnej filtrácie skúmala po podaní často používaných antibiotík u kriticky chorých pacientov, použitie piperacilín/tazobaktámu bolo spojené s nižšou rýchlosťou reverzibilného zlepšenia hodnoty glomerulárnej filtrácie v porovnaní s inými antibiotikami. Táto sekundárna analýza dospela k záveru, že piperacilín/tazobaktám bol príčinou oneskoreného zotavenia obličiek u týchto pacientov.

Kombinované používanie piperacilínu/tazobaktámu a vankomycínu môže byť spojené so zvýšeným výskytom akútneho poškodenia obličiek (pozri časť 4.5).

Hemofagocytárna lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientov liečených piperacilínom/tazobaktámom boli hlásené prípady HLH, často po liečbe dlhšej ako 10 dní. HLH je život ohrozujúci syndróm patologickej imunitnej aktivácie charakterizovanej klinickými prejavmi a príznakmi rozsiahleho systémového zápalu (napr. horúčka,

hepatosplenomegália, hypetriglyceridémia, hypofibrinogénia, zvýšenie sérového feritínu, cytopénie a hemofagocytóza). Pacienti, u ktorých sa objavia skoré prejavy patologickej imunitnej aktivity, musia byť okamžite vyšetrení. Ak sa stanoví diagnóza HLH, liečba piperacilínom/tazobaktámom sa má ukončiť.

Pomocné látky

Refocil 4 g/0,5 g obsahuje 216 mg (9,39 mmol) sodíka v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 10,8 % maximálneho denného príjmu odporúčaného WHO 2 g sodíka pre dospelého.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nedepolarizujúce svalové relaxanciá

Keď sa piperacilín súbežne používa s vekuróniom dochádza k predĺženiu neuromuskulárnej blokády spôsobenej vekuróniom. Vzhľadom na ich podobný mechanizmu účinku sa očakáva, že neuromuskulárna blokáda spôsobená nedepolarizujúcim myorelaxanciom sa môže predĺžiť v prítomnosti piperacilínu.

Perorálne antikoagulanciá

Pri súčasnom podávaní heparínu, perorálnych antikoagulancií a iných látok, ktoré môžu mať vplyv na koagulačný systém krvi vrátane funkcie trombocytov sa majú vhodné koagulačné testy vykonávať častejšie a majú sa pravidelne kontrolovať.

Metotrexát

Piperacilín môže znížiť vylučovanie metotrexátu; preto aby sa predišlo látkovej toxicite majú sa monitorovať sérové hladiny metotrexátu.

Probenecid

Ako aj u iných penicilínov, súčasné podávanie probenecidu a piperacilínu/tazobaktámu spôsobuje dlhší polčas a nižší renálny klírens pre piperacilín a tazobaktám, napriek tomu vrcholové plazmatické koncentrácie oboch liečiv nie sú ovplyvnené.

Aminoglykozidy

Piperacilín buď samostatný alebo s tazobaktámom signifikantne neovplyvňuje farmakokinetiku tobramycínu u subjektov s normálnou renálnou funkciou a s ľahkou alebo stredne ťažkou renálnou poruchou. Farmakokinetika piperacilínu, tazobaktámu a M1 metabolitu taktiež nebola signifikantne ovplyvnená podávaním tobramycínu.

Inaktivácia tobramycínu a gentamicínu piperacilínom sa dokázala u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Informácie týkajúce sa podania piperacilínu/tazobaktámu s aminoglykozidmi, pozri časti 6.2 a 6.6.

Vankomycín

Štúdie zistili zvýšený výskyt akútneho poškodenia obličiek u pacientov, pri súbežnom podávaní piperacilínu/tazobaktámu a vankomycínu v porovnaní s podávaním samotného vankomycínu (pozri časť 4.4). Niektoré z týchto štúdií uvádzajú, že interakcia je závislá od dávky vankomycínu. Nezaznamenali sa farmakokinetické interakcie medzi piperacilínom/tazobaktámom a vankomycínom.

Účinky na laboratórne testy

Ako aj u ostatných penicilínov môžu neenzymatické metódy merania glukózy v moči viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Preto sa odporúča enzymatický spôsob merania glukózy v moči počas liečby kombináciou piperacilín/tazobaktám.

Mnoho chemických metód merania bielkovín v moči môžu viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Meranie proteínov močovými tyčinkami nie je ovplyvnené.

Priamy Coombsov test môže byť pozitívny.

U pacientov liečených kombináciou piperacilín/tazobaktám môžu Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA testy viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Boli hlásené skrížené reakcie u non – *Aspergillus* polysacharidov a polyfuranóz s Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA testom. U pacientov liečených kombináciou piperacilín/tazobaktám sa majú pozitívne výsledky z analytických testov uvedených vyššie potvrdiť inými diagnostickými metódami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití Refocilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali vývojovú toxicitu, ale nepreukázali teratogenitu pri dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3).

Piperacilín a tazobaktám prechádzajú placentou. Piperacilín/tazobaktám sa má používať počas gravidity, iba ak je jednoznačne indikovaný, napr. iba ak očakávaný prínos prevýši možné riziká na gravidnú ženu a plod.

Dojčenie

Piperacilín sa v nízkych koncentráciách vylučuje do materského mlieka; koncentrácie tazobaktámu sa v materskom mlieku nesledovali. Ženy, ktoré dojčia sa majú liečiť iba vtedy, keď očakávaný prínos prevýši možné riziká pre gravidnú ženu a dieťa.

Fertilita

Štúdia fertility na potkanoch nepreukázala účinok na fertilitu a párenie po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom je hnačka (vyskytujúca sa u 1 až 10 pacientov zo 100).

Medzi najzávažnejšie nežiaduce účinky patria pseudomembranózna kolitída a toxická epidermálna nekrolýza, vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 10 000. Frekvencia týchto nežiaducich účinkov: pancytopenia, anafylaktický šok a Stevensov-Johnsonov syndróm sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov
Infekcie a nákazy		kandidózna superinfekcia*		pseudomembranózna kolitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému		trombocytopénia, anémia*	leukopénia	agranulocytóza	pancytopénia*, neutropénia, hemolytická anémia*, eozinofília*, trombocytóza*
Poruchy imunitného systému					anafylaktická reakcia*, anafylaktoidná reakcia*, anafylaktoidný šok*, anafylaktický šok*, hypersenzitivita*
Poruchy metabolizmu a výživy			hypokaliémia		
Psychické poruchy		nespavosť			delírium
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	záchvat kŕčov		
Poruchy ciev			hypotenzia, flebitída tromboflebitída, pocit tepla prípadne so začervenaním		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				epistaxa	eozinofilná pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	bolesť brucha, vracanie, nauzea, zápcha, dyspepsia		stomatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest					hepatitída*, žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, pruritus	multiformný erytém*, urtikária, makulopapulárna vyrážka*	toxická epidermálna nekrolýza**	Stevensov- Johnsonov syndróm*, exfoliatívna dermatitída, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)*, akútna generalizovaná exantémová pustulóza

					(AGEP)*, bulózna dermatitída, purpura
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			artralgia, myalgia		
Poruchy obličiek a močových ciest					renálne zlyhanie, tubulointersticiálna nefritída*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		horúčka, reakcia v mieste podania	zimnica		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy, pokles celkových bielkovín v krvi, pokles albumínu v krvi, pozitívita priameho Coombsovoho testu, zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, zvýšenie hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie hladiny močoviny v krvi, predĺženie aktivovaného čiastočného tromboplastínového času	pokles hladiny glukózy v krvi, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, predĺžený protrombínový čas		predĺžený čas krvácania, zvýšenie hladiny gama-glutamyltransferázy

*Nežiaduce účinky identifikované po uvedení na trh

Liečba piperacilínom u pacientov s cystickou fibrózou bola spojená so zvýšeným výskytom horúčky a vyrážok.

Skupinové účinky betalaktámových antibiotík

Betalaktámové antibiotiká, vrátane piperacilínu/tazobaktámu môžu viesť k prejavom encefalopatie a záchvatom, krčom (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predávkovania piperacilínom/tazobaktámom. Väčšina týchto zaznamenaných udalostí vrátane nauzey, vracania a hnačky boli tiež hlásené pri bežne odporúčanej dávke. Pacienti môžu mať neuromuskulárnu dráždivosť alebo kŕče, ak je podávaná intravenózna dávka vyššia ako odporúčaná (najmä pri výskyte renálneho zlyhania).

Liečba

V prípade predávkovania piperacilínom/tazobaktámom sa má liečba prerušiť. Nie je známe špecifické antidotum.

Liečba má byť podporná a symptomatická vzhľadom na klinický obraz pacienta.

Nadmerné sérové koncentrácie piperacilínu alebo tazobaktámu sa môžu redukovať hemodialýzou (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, Betalaktámové antibiotiká, penicilíny, kombinácie penicilínov vrátane inhibítorov betalaktamáz, ATC kód: J01CR05

Mechanizmus účinku

Piperacilín, širokospektrálny semisyntetický penicilín s baktericídnu aktivitou, inhibuje syntézu septa a bunkovej steny.

Tazobaktám, betalaktám štrukturálne podobný penicilínom, je inhibítorom viacerých betalaktamáz, ktoré zvyčajne spôsobujú rezistenciu na penicilíny a cefalosporíny ale neinhibuje AmpC enzýmy alebo metalo-betalaktamázu. Tazobaktám rozširuje antibiotické spektrum piperacilínu vrátane mnohých betalaktamázu produkujúcich baktérií, ktoré získali rezistenciu na samotný piperacilín.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Hlavným farmakodynamickým rozhodujúcim činiteľom účinnosti piperacilínu je čas nad minimálnou inhibičnou koncentráciou ($T > MIC$).

Mechanizmus rezistencie

Známe sú dva hlavné mechanizmy rezistencie na piperacilín/tazobaktám:

- Inaktivácia súčastí piperacilínu tými betalaktamázami, ktoré nie sú inhibované tazobaktámom: betalaktamázy molekuly triedy B,C a D. Okrem toho, tazobaktám neposkytuje ochranu proti rozšírenému spektru betalaktamáz (ESBL) v molekuly triede A a v skupinách enzýmu D.
- Poškodenie penicilín viažúcich proteínov (PBP), ktorého výsledkom je zníženie afinity piperacilínu pre molekulárne terče baktérie.

Okrem toho, zmeny v permeabilite bakteriálnej membrány, ako aj zvýraznenie efluxných púmp pre mnohé lieky, môže viesť alebo prispieť k bakteriálnej rezistencii na piperacilín/tazobaktám, hlavne u gramnegatívnych baktérií.

Hraničné hodnoty

Interpretačné kritériá MIC (minimálna inhibičná koncentrácia) pre testovanie citlivosti boli stanovené

Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) pre piperacilín a tazobaktám a sú uvedené tu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov geograficky a časovo líšiť a miestne informácie o rezistencii sú žiaduce najmä pri liečbe závažných infekcií. V prípade potreby sa má požiadať o radu odborníka, ak je miestna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť látky aspoň pri niektorých typoch infekcií je otázna.

Zoskupenie príslušných druhov podľa citlivosti na piperacilín / tazobaktám
BEŽNÉ CITLIVÉ DRUHY
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (ampicillín- alebo penicillín-iba citlivé izoláty) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , meticilín-citlivý [‡] <i>Staphylococcus</i> species, <i>coagulase negative</i> , meticilín-citlivý <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoky skupiny B)
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Clostridium</i> species <i>Eubacterium</i> species Anaeróbne grampozitívne koky ^{††}
<u>Anaeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Bacteroides fragilis</i> species <i>Fusobacterium</i> species <i>Porphyromonas</i> species <i>Prevotella</i> species
DRUHY, PRE KTORÉ MÔŽE BYŤ ZÍSKANÁ REZISTENCIA PROBLÉMOM
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumoniae</i> Skupina viridujúcich streptokokov
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> species <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia</i> species
PRIRODZENÉ REZISTENTNÉ MIKROORGANIZMY

<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella species</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Ďalšie mikroorganizmy</u>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Druhy vykazujúce prirodzenú strednú citlivosť. ⁺ Druhy, u ktorých sa v jednej alebo viacerých oblastiach/krajinách/regiónoch EÚ zistila vysoká miera rezistencie (viac ako 50 %). [£] Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na piperacilín / tazobaktám. ^{††} Vrátane <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> a <i>Peptostreptococcus</i> spp.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne koncentrácie piperacilínu/tazobaktámu 4 g/0,5 g podaných intravenóznou infúziou počas 30 minút sú 298 µg/ml a 34 µg/ml v tomto poradí.

Distribúcia

Väzba oboch liečiv, piperacilínu a tazobaktámu, na plazmatické proteíny je približne 30 %. Väzba na proteín, či už piperacilínu alebo tazobaktámu, nie je ovplyvnená prítomnosťou inej zlúčeniny. Väzba metabolitov tazobaktámu na proteín je zanedbateľná.

Piperacilín/tazobaktám sa dobre distribuuje v tkanivách a telových tekutinách vrátane sliznice čreva, žľaz, pľúc, žlče a kostí. Priemerné tkanivové koncentrácie sú spravidla 50 % až 100 % z tých, ktoré sú v plazme. U subjektov bez zápalu mozgomiechovej blany, podobne ako u iných penicilínov, je distribúcia do cerebrospinálnej tekutiny nízka.

Biotransformácia

Piperacilín sa metabolizuje na málo mikrobiologicky aktívny deetyl metabolit. Tazobaktám sa metabolizuje na samostatný metabolit, ktorý je mikrobiologicky inaktívny.

Eliminácia

Piperacilín a tazobaktám sa vylučujú obličkami glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou.

Piperacilín sa rýchlo vylučuje v nezmenenej forme, 68 % z podanej dávky sa vylúči močom.

Tazobaktám a jeho metabolity sa primárne vylučujú renálnou exkréciou, pričom 80 % z podanej dávky sa vylúči v nezmenenej podobe a zvyšok ako samostatný metabolit. Piperacilín, tazobaktám a deetyl piperacilín sa tiež vylučujú do žlče.

Po jednorazovej alebo opakovanej dávke piperacilínu/tazobaktámu podanej zdravým subjektom sa plazmatický polčas piperacilínu/tazobaktámu pohyboval od 0,7 hodiny do 1,2 hodiny a nebol ovplyvnený dávkou alebo trvaním infúzie. Polčasy eliminácie oboch liečiv, piperacilínu a tazobaktámu, rastú so znížením renálneho klírensu.

Nie sú známe významné zmeny farmakokinetiky piperacilínu spomedzi tazobaktámom. Zdá sa, že piperacilín mierne znižuje klírens tazobaktámu.

Osobitné skupiny pacientov

Biologický polčas piperacilínu a tazobaktámu sa zvyšuje približne o 25 % a 18 % u pacientov s hepatálnou cirhózou v porovnaní so zdravými jedincami.

Biologický polčas piperacilínu a tazobaktámu sa zvyšuje s poklesom klírensu kreatinínu. Vzostup biologického polčasu je 2-násobný a 4-násobný pre piperacilín a tazobaktám pri poklese klírensu pod 20 ml/min v porovnaní s pacientmi s normálnou renálnou funkciou.

Hemodialýzou sa odstráni 30 % až 50 % piperacilínu/tazobaktámu s dodatočnými 5 % dávkami tazobaktámu odstránenými ako metabolit tazobaktámu. Peritoneálnou dialýzou sa odstráni 6 % a 21 % podanej dávky piperacilínu a tazobaktámu, pričom až 18 % podanej dávky tazobaktámu sa odstráni ako metabolit tazobaktámu.

Pediatrická populácia

Podľa populačnej farmakokinetickej (PK) analýzy bol odhadovaný klírens v populácii 9- mesačných až 12- ročných pacientov porovnateľný ako u dospelých s priemernou hodnotou pre populáciu (SE) 5,64 (0,34) ml/min/kg. Odhadovaný klírens piperacilínu je 80 % z tejto hodnoty pre pediatrických pacientov vo veku 2 až 9 mesiacov. Priemerná hodnota (SE) distribučného objemu piperacilínu populácie je 0,243 (0,011) l/kg a je nezávislá od veku.

Starší pacienti

Priemerné biologické polčasy piperacilínu a tazobaktámu boli u starších pacientov dlhšie 32 % a 55 % v porovnaní s mladšími subjektmi. Tento rozdiel môže byť spôsobený vekovo podmienenými zmenami v klírense kreatinínu.

Rasa

Nepozoroval sa rozdiel vo farmakokinetike piperacilínu a tazobaktámu medzi ázijskými (n = 9) a kaukazskými (n = 9) zdravými dobrovoľníkmi, ktorí dostali jednorazovú dávku 4 g/0,5 g.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje založené na konvenčných štúdiách toxicity a genotoxicity opakovanej dávky neodhalili žiadne osobitné riziká pre ľudí. Štúdie karcinogenity sa s piperacilínom/tazobaktámom nevykonali.

V štúdiách fertility a v štúdiách všeobecnej reprodukcie u potkanov po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu bolo hlásené zmenšenie veľkosti vrhu, zvýšenie oneskorenej osifikácie plodu a zmeny rebier súbežne s dávkou toxickou pre matku. Fertilita F1 generácie a embryonálny vývoj F2 generácie neboli zhoršené.

V štúdiách teratogenity intravenózne podanie tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu potkanom alebo myšiam viedlo k miernej redukcii fetálnej hmotnosti potkanov pri dávkach toxických pre matku, ale nepreukázalo teratogénne účinky.

U potkanov sa po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu pozorovalo poškodenie peri/postnatálneho vývoja (zníženie hmotnosti plodu, zvýšenie mortality mláďat, zvýšenie narodenia mŕtvych plodov) súbežne s dávkou toxickou pre matku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Neobsahuje pomocné látky.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Tento liek sa nesmie miešať alebo súbežne podávať s aminoglykozidmi. Zmiešanie betalaktámových antibiotík s aminoglykozidom *in vitro* môže viesť k značnej inaktivácii aminoglykozidu.

Piperacilín/tazobaktám sa nemá miešať s inými liečivami v injekčnej striekačke alebo infúznej fľaši, u ktorých nebola stanovená kompatibilita.

Z dôvodu chemickej nestability sa piperacilín/tazobaktám nemá podávať v roztoku, ktorý obsahuje uhličitan sodný.

Laktátový Ringerov (Hartmanov) roztok nie je kompatibilný s piperacilín/tazobaktámom.

Piperacilín/tazobaktám sa nemá pridávať ku krvným derivátom alebo hydrolyzátom albumínu.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka:

2 roky

Rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke

Po rekonštitúcii bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania až 24 hodín pri izbovej teplote a až 48 hodín, ak sa uchovávala v chladničke pri teplote 2 – 8 °C, ak sa rekonštituovala s jedným z kompatibilných rozpúšťadiel na rekonštitúciu (pozri časť 6.6.).

Zriedený infúzny roztok

Po ďalšom riedení sa preukázala chemická a fyzikálna stabilita nariedených infúzných roztokov počas používania počas 24 hodín pri izbovej teplote a 48 hodín, ak sa uchovávali v chladničke pri teplote 2 – 8 °C, keď sa rekonštituuje s použitím jedného z kompatibilných rozpúšťadiel na ďalšie riedenie rekonštituovaného roztoku v navrhovaných objemoch riedenia (pozri časť 6.6.).

Z mikrobiologického hľadiska sa majú rekonštituované a zriedené roztoky použiť okamžite. Ak sa nepoužijú okamžite, za čas uchovávania počas používania a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie neuskutočnili za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené liekovky: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku pozri v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná 50 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I s butylovou gumovou zátkou a modrým hliníkovým plastovým vyklápacím kombinovaným uzáverom. Plastová časť je dobre spojená s hliníkovou časťou.

Liek je zabalený v papierovej škatuli s písomnou informáciou pre používateľa.

Veľkosti balenia: 1, 10 alebo 50 injekčných liekoviek v kartónovej škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Rekonštitúcia a riedenie sa majú vykonávať za aseptických podmienok. Pred podaním je potrebné vizuálne skontrolovať roztok na prítomnosť častíc a zmenu sfarbenia. Roztok sa má použiť iba vtedy, keď je číry a je bez viditeľných častíc.

Intravenózne použitie

Každú injekčnú liekovku pripravte použitím daného objemu rozpúšťadla z tabuľky uvedenej nižšie pomocou jedného z kompatibilných rozpúšťadiel na riedenie uvedených nižšie. Roztok miešajte, kým sa nerozpustí. Pri konštantnom vírení sa roztok pripraví v priebehu 5 – 10 minút (pre pokyny týkajúce sa uchovávania pozrite nižšie).

Obsah injekčnej liekovky	Objem rozpúšťadla* pridaný do injekčnej liekovky
4 g/0,5 g (4 g piperacilínu a 0,5 g tazobaktámu)	20 ml

***Kompatibilné rozpúšťadlá na prípravu:**

- 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného
- sterilná voda na injekcie
- 5 % roztok glukózy

Rekonštituované roztoky sa musia odobrať z injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky. Po rekonštitúcii podľa návodu poskytnute obsah injekčnej liekovky odobrať injekčnou striekačkou požadované množstvom piperacilínu a tazobaktámu.

Rekonštituované roztoky sa môžu ďalej riediť na požadovaný objem (napr. 50 ml až 150 l) jedným z kompatibilných rozpúšťadiel uvedených nižšie:

- 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného
- 5 % roztok glukózy

Súbežné podávanie s aminoglykozidmi

Vzhľadom na inaktivitu aminoglykozidu beta-laktámovými antibiotikami *in vitro* sa odporúča podávať Refocil a aminoglykozid oddelene. Refocil a aminoglykozid sa majú rekonštituovať a riediť oddelene, ak je indikovaná súbežná liečba aminoglykozidmi.

Inkompatibility pozri v časti 6.2.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Len na jednorazové použitie. Nepoužitý roztok zlikvidujte.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Olikla s.r.o.
Náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0268/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024